

(10) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-208584

(43) 公開日 平成9年(1997)8月12日

(51)Int.Cl. ⁴	発明記号	庁内整理番号	P 1	注簿表示箇所
C07D 471/04	107		C07D 471/04	107E
A61K 31/445	ABF		A61K 31/445	ABF
	ADA			ADA
	AEM			AEM
C07D 215/46			C07D 215/46	
審査請求 未請求 請求項の数10 OL (全 16 頁)				

(21)出願番号	特願平8-19113	(71)出願人	00010553 テルモ株式会社 東京都渋谷区南ヶ谷2丁目44番1号
(22)出願日	平成8年(1995)1月20日	(72)発明者	藤波 亮一 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内
		(72)発明者	石井 竹夫 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内
		(72)発明者	西田 仁 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アミド誘導体、およびそれを含有する医薬製剤、および合成中間体

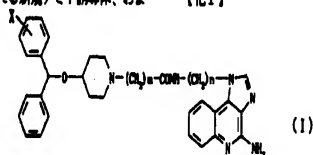
(57) 【要約】

【課題】 抗ヒスタミン効果及び好酸球浸潤抑制効果を有し、即時型及び遅発型のアレルギー反応を強く抑え、特にアトピー性皮膚炎の治療に有効な新規化合物を得る。

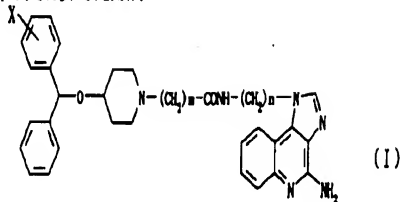
【解決手段】 下記式で示される新規アミド誘導体、およ

びそれを含有する医薬製剤、および新規アミド誘導体の合成中間体。式中、Xは水素原子またはハロゲン原子を示し、mは1から9の整数を、nは2から12の整数を示す。

【化1】

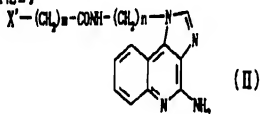


★【化1】


$$\text{R R}'\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}-\text{N} \quad (\text{V})$$

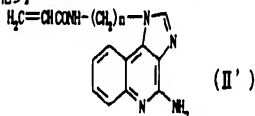
式中、Rが水素のとき、R'は、炭素数1~8で分岐鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素数1~8で分岐鎖を有してもよいハロアルカノイル基、炭素数1~12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1~12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコキシカルボニル基、炭素数1~8で分岐鎖を有してもよいアルコキシカルボニル基、炭素数1~8で分岐鎖を有してもよいポリアルコキシカルボニル基、あるいは炭素数1~12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコキシカルボニル基を示す。また、R、R'が一つになってもハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

30



【請求項8】下記式VIで示される合成中間体、

【化7】

$$\text{R R}'\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{Cl} \\ \text{N} \end{array} \quad (\text{VI})$$


式Ⅳ中、Rが水素のとき、R'は、炭素数1〜8で分岐
鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素数1〜8で分岐
40 鎖を有してもよいハロアルカノイル基、炭素数1〜12
でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換
基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1〜
12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ
置換基を有してもよいフェノキシアルカノイル基、炭素

40

$$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}-\text{indole-2-yl} \quad (\text{III})$$
$$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-$$

(IV)

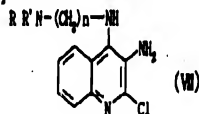
【請求項6】下記式IVで示される合成中間体、

【4.5】

キシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

【請求項9】下記式VIIで示される合成中間体。

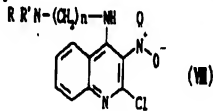
【化8】



式VII中、Rが水素のとき、R¹は、炭素数1〜8で分岐鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素数1〜8で分岐鎖を有してもよいハロアルカノイル基、炭素数1〜12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1〜12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェノキシアルカノイル基、炭素数1〜8で分岐鎖を有してもよいアルコキシカルボニル基、炭素数1〜8で分岐鎖を有してもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素数1〜12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコキシカルボニル基を示す。また、R、R¹が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

【請求項10】下記式VIIIで示される合成中間体。

【化9】



式VIII中、Rが水素のとき、R¹は、炭素数1〜8で分岐鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素数1〜8で分岐鎖を有してもよいハロアルカノイル基、炭素数1〜12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1〜12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェノキシアルカノイル基、炭素数1〜8で分岐鎖を有してもよいアルコキシカルボニル基、炭素数1〜8で分岐鎖を有してもよいハロアルコキシカルボニル基、あるいは炭素数1〜12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコキシカルボニル基を示す。また、R、R¹が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメト

どの溶剤として有用な新薬なアミド誘導体、およびそれを含有する医薬剤、および合成中間体に関する。

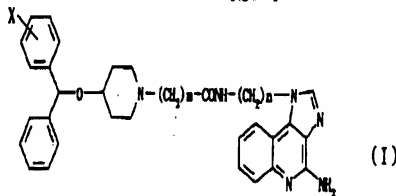
【0002】

【従来の技術】アトピー性皮膚炎の治療には、従来より基本的にステロイド剤の外用と抗ヒスタミン剤あるいは抗アレルギー剤の内服が行われており、その他、浸透作療法、アレルゲン（ダニ・食物）除去療法、PUVA（ソラレン—長波長紫外線照射）療法、細菌ワクチン療法などが試みられている。しかし、いずれも決め手となるものではなく、特にステロイド外用剤は、切れ目は良いが長期投与による皮膚の萎縮・毛細血管拡張・潮紅・紫斑・易感染性などの副作用が問題となっている。最近、アトピー性皮膚炎治療の方向はステロイドからサイトカイン療法に拘がいつつある（中川秀巳、臨床免疫、27 [supple 16] 597-602, 1995, 小林祥子ら、臨床免疫、27 [supple 16] 603-609, 1995）。アトピー性皮膚炎患者においては、Th1ヘルパー細胞とTh2ヘルパー細胞のバランスの不均衡すなわちTh2細胞優位の状態にあり、Th2細胞からのインターロキン-4やインターロキン-5などのサイトカインの産生増大の結果、好酸球等の炎症細胞の分化・増殖・浸潤を増強し炎症が惹起されるという説が有力となっている。従って、Th2細胞産生を抑制するインターフェロンγ免疫調節剤などが試みられているが、まだ、効果や副作用の面で満足できる結果が得られていない。

【0003】一般に、感染されたヒトの皮膚に抗原を投与すると投与直後と4〜8時間後に最大となり24〜48時間持続する皮膚反応が生じる。前者を即時型反応、後者を遅発型アレルギー反応と呼ぶ。特に遅発型反応は喘息を含むアレルギー疾患の病態と密接な関係があると指摘されている。遅発型反応のメカニズムは永らく不明であったが、今日ではIgE—肥満細胞が関与するI型アレルギー反応における時間的に遅れた相、すなわちlate phase reaction of the type I allergyであり、Th2ヘルパー細胞・好酸球が深く関わっていると考えられるようになった（風沢元博、臨床免疫、27 (5), 564-574, 1995）。このように、アトピー性皮膚炎は即時型と遅発型の両アレルギー反応が関与する疾患であり、遅発型反応の発症メカニズムも単一ではないと考えられるため、単に肥満細胞からのケミカルメディエーター遊離阻害剤や抗好酸球、あるいは炎症性浸潤抑制剤の単独使用では効果が不十分である。それゆえ、アトピー性皮膚炎の治療には肥満細胞から遊離するケミ

幾つか公知となっている。例えば、1-置換-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-アミン類としては、抗ウイルス剤である1-イソブチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-アミン(イミキモド)を始めとしていくつ知られている(欧州特許第145340号、米国特許第4689338号、米国特許第4698348号、米国特許第4929624号、欧州特許第385630号、米国特許第5346905号等)。しかしながら、それらには抗ヒスタミン作用及び好酸球浸潤抑制作用は開示されていない。また、4-(ジフェニルメトキシ)-1-ペリジニルアルカン酸類は特開平3-264562号に開示されているが、好酸球浸潤抑制作用は記載されていない。

【0005】



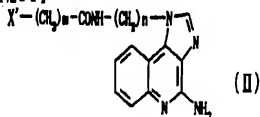
【0008】式I中、Xは水素原子またはハロゲン原子を表わし、nは1から9の整数を、nは2から12の整数を示す。

【0009】(2)上記(1)に記載のアミド誘導体を含有する医薬製剤である。

【0010】(3)下記式IIで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

【0011】

【化11】

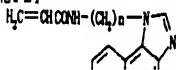


【0012】式II中、X'はハロゲン原子を表わし、mは1から9の整数を、nは2から12の整数を示す。

【0013】(4)下記式II'で示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

【0014】

【化12】



*【発明が解決しようとする課題】従って本発明は、十分な抗ヒスタミン作用および好酸球浸潤抑制作用を併せ持ち、アトピー性皮膚炎における主としてヒスタミン関与による即時型アレルギー反応と好酸球及びヒスタミン関与の遅延型アレルギー反応の両方の反応を抑える新規な化合物およびそれを含有する医薬製剤を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】上記の課題を解決する本

発明は以下の通りである。

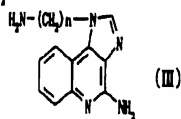
(1)下記式Iで示されるアミド誘導体、およびその医薬的に許容しうる酸付加塩である。

【0007】

*【化10】

*【0017】

【化13】

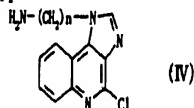


30 【0018】式III中、nは2から12の整数を示す。

【0019】(6)下記式IVで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

【0020】

【化14】



40 【0021】式IV中、nは2から12の整数を示す。

【0022】(7)下記式Vで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

【0023】

【化15】

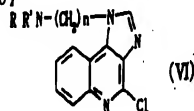
7

～8で分岐鎖を有してもよいアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいロアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルカノイル基、炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェノキシアルカノイル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいアロコシカルボニル基、炭素数1～8で分岐鎖を有してもよいロアルコシカルボニル基、あるいは炭素数1～12でベンゼン環上ハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよいフェニルアルコシカルボニル基を示す。また、R、R'が一つになってハロゲン、ニトロあるいはメトキシ置換基を有してもよい芳香族環状イミドを形成する。nは2から12の整数を示す。

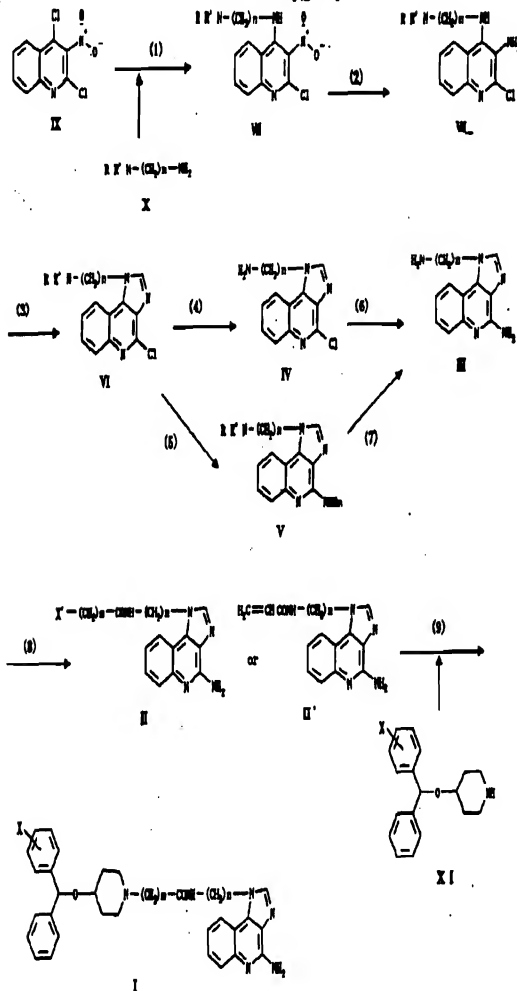
【0025】(8)下配式VIで示される式Iのアミド誘導体を合成するための合成中間体である。

[0026]

【化16】



ミド誘導体は、例えば以下のようにして製造することができる。 * [0037]
【化19】



【0038】工程(1)において、出発物質である式IXの2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリンは公知物質であり、ガブリエルの方法 (Chem. Ber., 1918, 51, 1500) 等によって合成することができる。また、式Xのアルキレンジアミンのモノアミノ保護体も公知の方法 (Synth. Co

40 * 【0039】工程(2)において、ニトロ基の還元は適当な溶媒 (好ましくはアルコール) 中で、鉄粉-塩酸あるいは塩化不飽和(I)によって0℃から室温で行うことができる。また、パラジウムや白金触媒存在下水中による接触還元によっても式VIIの化合物を得ることがで

ノ保護基の脱保護反応は、保護基の種類に応じて適当な反応条件を選択することができる。たとえば、保護基がtert-ブトキシカルボニル (Boc) の場合は適当な溶媒中トリフルオロ酢酸で、ベンジルオキシカルボニル (2) の場合は異化水素-酢酸を選択することによって式IVの化合物を得ることができる。

【0042】工程 (5) において、適当な溶媒中ベンジルアミンと加熱するか、無溶媒で過剰のベンジルアミンと加熱することによって式Vの化合物を得ることができる。

【0043】工程 (6) において、オートクレーブ (耐圧鍋釜ポンベ) 中で、アルコール溶液中のアミノアミンあるいは過アミノアミンと加熱して反応させることによって、式IIIの化合物を得ることができる。

【0044】工程 (7) において、炭素担体上の水酸化パラジウムとともにカルボン酸 (好ましくは、酢酸) 中で加熱することによって式IIIの化合物を得ることができる。

【0045】工程 (8) において、式IIIの化合物をハロアルカン酸とともに適当な溶媒 (たとえば、N,N-ジメチルホルムアミド) 中、適当な酸触媒・縮合方法 (たとえば、カルボジイミド、混合酸無水物法、酸クロライド法など) で縮合させることによって式IIの化合物に導くことができる。また、ハロアルカン酸の代わりに、適当な酸塩基 (たとえば、メタンスルホンオキシシ、p-トールエンスルホンオキシシなど) で置換されたアルカン酸を用いてもよい。

【0046】工程 (9) において、式IIの化合物は公知物であり、式IIあるいはIIIの化合物とともに適当な溶媒 (ベンゼン、トルエン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノールなど) 中加熱することによって式Iの化合物を得ることができる。またこの時、適当な塩基 (たとえば、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミンなど) を用いてもよい。

【0047】本発明の式Iで示されるアミド誘導体及びその医薬的に許容される酸付加塩は、アトピー性皮膚炎治療剤として経口及び経皮に哺乳動物に投与することができる。経口投与に用いる薬剤組成物の剤形は、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、顆粒剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップなどが挙げられる。経皮投与に用いる剤形は、注射剤、坐剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、軟膏、クリーム、ローション、貼付剤などが挙げられる。いずれの剤形においても、調製の際に適当な医薬・

くは軟膏、ローション、クリームなどの経皮投与のための剤形の形をとる。

【0049】式Iの化合物及びその酸付加塩は、痒痒感・浸潤抑制作用及び抗ヒスタミン作用を示すことから、それらの作用が効果を及ぼす他の疾患、たとえばアレルギー性鼻炎、じん麻疹、喘息などに有用であることが示唆される。

【0050】

【実施例】次に、本発明を実施例によってさらに詳細に説明する。なお、実施例にて合成した化合物の分光学的データは、IRスペクトルは日本分光IR-810、¹H-NMRスペクトルは Varian Unity 400 NMR Apparatus により測定した。

【0051】(実施例1)

4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリンの合成

2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリン0.19g (0.768mmol) 及びN-(ベンジルオキシカルボニル)-1,3-プロパンジミン0.16g (0.768mmol)

をトリエチルアミン5ml中、70℃に加熱して1時間攪拌した。トリエチルアミンを減圧下雷去した後、酸化メチレンに溶解し、水洗、乾燥 (MgSO₄) 後、溶媒を減圧下雷去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサゲン-酢酸エチル (2:1v/v) 溶出成分により、4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン0.27g (0.651mmol) を黄色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0052】¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.79 (2H, m), 3.35 (4H, m), 5.02 (1H, br), 5.18 (2H, s), 7.15 (1H, br), 7.37 (5H, m), 7.57 (1H, t, J=8.0Hz), 7.73 (1H, t, J=7.8Hz), 7.90 (1H, d, J=8.4Hz), 8.21 (1H, d, J=8.0Hz)

【0053】(実施例2)

3-アミノ-4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロキノリンの合成

4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン0.27g (0.651mmol) をメタノール10mlに溶解し、濃塩酸1ml及び炭酸0.22g (0.390mmol) を加え室温で2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム

(0.312mmol)を黄色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0054] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.76 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.42 (2H, q, J=6.3Hz), 4.21 (2H, bs), 4.44 (1H, br), 4.92 (1H, br), 5.16 (2H, s), 7.30-7.39 (5H, m), 7.46 (2H, m), 7.89 (2H, m)

[0055] (実施例3)

1-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの合成

3-アミノ-4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロキノリン0.12g (0.312mmol)にトリエチルオルトホルメート0.52ml (3.12mmol)を加え、100℃に加熱して3.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して、1-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン0.12g (0.304mmol)を淡黄色固体として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0056] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.24 (2H, m), 3.36 (2H, q, J=6.4Hz), 4.67 (2H, t, J=7.0Hz), 4.95 (1H, br), 5.14 (2H, s), 7.31-7.39 (5H, m), 7.62 (1H, t, J=7.8Hz), 7.71 (1H, t, J=7.8Hz), 8.09 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=8.4Hz), 8.21 (1H, d, J=8.4Hz)

[0057] (実施例4)

1-(3-アミノプロピル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・酢酸塩の合成

1-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン0.12g (0.304mmol)に臭化水素-酢酸[33%]3mlを加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に1N-水酸化ナトリウム水溶液及び食塩水を加えクロロホルムで5回抽出した。乾燥(Na_2SO_4)後残渣を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-32%酢酸(12:6:1v/v)溶出成分により、1-(3-アミノプロピル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・酢酸塩60mg (0.187mmol)を淡黄色固体として得た。このものの分光

(1H, s)

[0059] (実施例5)

1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-(3-アミノプロピル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・酢酸塩60mg (0.187mmol)を耐圧調製反応管に入れ、メタノール10ml及び冷却下液体アンモニア5mlを加え、150℃に加熱して1晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を少量の水に溶解し1N-水酸化ナトリウム水溶液0.5mlを加えた。析出物を濾取しエタノールから再結晶して、1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン11mg (0.0455mmol)を淡黄色結状結晶(mp: 243~245℃(分解))として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0060] IR (KBr) cm^{-1} : 3320, 3170, 1650

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.93 (2H, m), 2.57 (2H, t, J=6.6Hz), 4.64 (2H, t, J=7.0Hz), 6.55 (2H, s), 7.26 (1H, t, J=7.2Hz), 7.44 (1H, t, J=7.4Hz), 7.62 (1H, d, J=8.0Hz), 8.12 (1H, d, J=8.0Hz), 8.19 (1H, s)

[0061] (実施例6)

4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリンの合成

2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリン0.59g (2.41mmol)及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-1,3-アロバンジアミン0.42g (2.41mmol)をトリエチルアミン10ml中、70℃に加熱して1.5時間攪拌した。減圧下トリエチルアミンを留去し、残渣を塩化メチレンに溶解し、水洗、乾燥(Na_2SO_4)後減圧下濃縮した。残渣をメタノールでトリチュレートして濾取し、4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン0.61g (1.60mmol)を黄色結晶(mp: 159~161℃)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0062] IR (KBr) cm^{-1} : 3310, 1680, 1580

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.50 (9H, s), 1.77 (2H, m), 3.27 (2H, q, J=6.1Hz), 3.36 (2H, q, J=6.0Hz), 4.82

ミノ) アロピルアミノ]-2-クロロキノリンの合成
4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) アロピルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン0.27 g (0.70 mmol) をエタノール7 ml に溶解し、塩化ナトリウム0.55 g (2.45 mmol) を加え1時間加熱還流した。冷却後反応液を2N-アモニア水にかけ、クロロホルムで2回抽出し、洗浄(食塩水)、乾燥(Na₂SO₄)後、減圧下ろ液を留去した。残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサノン-酢酸エチル(1:1v/v) 溶出成分により、3-アミノ-4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) アロピルアミノ]-2-クロロキノリン0.15 g (0.428 mmol) を淡黄色結晶として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0064] ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.49 (9H, s), 1.73 (2H, m), 3.29 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.35 (2H, q, J=6.0 Hz), 4.28 (2H, bs), 4.60 (1H, br), 4.75 (1H, br), 7.44 (2H, m), 7.87 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.94 (1H, d, J=7.6 Hz)

[0065] (実施例8)

1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) アロピル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの合成

3-アミノ-4-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) アロピルアミノ]-2-クロロキノリン0.15 g (0.428 mmol) にトリエチルオルトホルメート0.36 ml (2.14 mmol) を加えて、100℃で2時間さらに80℃で1晩攪拌した。反応混合物を減圧下ろし、残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(150:1~100:1v/v) 溶出成分により、1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) アロピル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン0.14 g (0.388 mmol) を白色粉末 (mp: 155~156℃) として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0066] IR (KBr) $\bar{\nu}$: 3380, 1680, 1520

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.47 (9H, s), 2.22 (2H, m), 3.30 (2H, q, J=6.4 Hz), 4.68 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.7 (1H, br), 7.66 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.72 (1H, t, J=7.6 Hz), 8.09 (1H, s), 8.1 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.21 (1H, d, J=8.4 Hz)

ル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン50 mg (0.139 mmol) を塩化メチレン3 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸0.11 ml (1.39 mmol) を加え室温で1日攪拌した。反応液を減圧下ろし、残液に1N-水酸化ナトリウム水溶液1 ml 及び食塩水を加え、クロロホルムで5回抽出し、乾燥(Na₂SO₄)後減圧下ろしした。残液をジエチルエーテル(塩化メチレンを少量含む)でトリチュレートして析出物を採取し、1-(3-アミノアロピル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン14 mg (0.0536 mmol) を白色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0068] IR (KBr) $\bar{\nu}$: 3400, 1590, 1510

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ (ppm): 2.06 (2H, m), 2.72 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.98 (2H, br), 4.64 (2H, t, J=7.0 Hz), 7.57 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.61 (1H, t, J=7.6 Hz), 8.03 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.11 (1H, d, J=8.0 Hz)

[0069] (実施例10)

1-(3-アミノアロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成(その2)

1-(3-アミノアロピル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン14 mg (0.0536 mmol) を耐圧反応管に入れ、メタノール5 ml 及び冷却下液体アモニア3 ml を加え、150℃に加熱して1晩攪拌した。反応液を減圧下ろし、残液に1N-水酸化ナトリウム水溶液0.3 ml を加え析出物を採取して、1-(3-アミノアロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン8 mg (0.0331 mmol) を得た。このものの特性値は、実施例5の化合物と一致した。

[0070] (実施例11)

4-ベンジルアミノ-1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) アロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの合成

1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) アロピル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン30 mg (0.0831 mmol) にベンジルアミン1 ml を加え、150℃に加熱して3時間攪拌した。減圧下ろし、残液をベンジルアミンを留去し、1N-塩酸と食塩水を加え塩化メチレンで2回抽出した。有機相を飽和炭酸水ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)後、減圧下ろしした。残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(150:1~100:1v/v) 溶出成分により、4-ベンジルアミノ-1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) アロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン14 mg (0.0331 mmol) を得た。このものの特性値は、実施例5の化合物と一致した。

17

(0.0811mol)を白色粉末 (mp:171~172.5℃)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0071】IR (KBr) cm^{-1} : 3330, 1700, 1590, 1540

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm): 1.46 (9H, s), 2.18 (2H, m), 3.25 (2H, m), 4.57 (2H, t, J=7.0Hz), 4.64 (1H, br), 4.95 (2H, d, J=5.2Hz), 6.05 (1H, br), 7.26~7.36 (4H, m), 7.47 (2H, d, J=7.6Hz), 7.51 (1H, t, J=7.6Hz), 7.82 (1H, s), 7.92 (2H, t, J=8.0Hz)

【0072】(実施例12)

1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成(その3)

4-ベンジルアミノ-1-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン30mg (0.0695mmol)をギ酸3mlに溶解し、水酸化ナトリウム-炭素[20%]0.1gを加え1日加熱還流した。反応液を通過し減圧下ろ液を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-3:2%酢酸(6:3:1v/v)溶出成分より目的物の酢酸塩を得、アルカリ処理で結晶を析出し、1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン7mg (0.0290mmol)を淡黄色粉末として得た。このものの物性値は、実施例5の化合物と一致した。

【0073】(実施例13)

4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリンの合成

2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリン0.72g (2.97mmol)及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-1,4-ジアミノブタン0.56g (2.97mmol)をトリエチルアミン12ml中、70℃に加熱して1.5時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣を塩化メチレンに溶解し、水洗、乾燥(MgSO₄)後、減圧下ろ液を留去した。残渣をn-ヘキサン-ジエチルエーテル(1:1v/v)でトリチュレートして析出し、4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン0.97g (2.46mmol)を黄色粉末 (mp:125~126.5℃)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

18

r), 7.52 (1H, t, J=7.7Hz), 7.74 (1H, t, J=7.8Hz), 7.91 (1H, d, J=8.4Hz), 8.11 (1H, d, J=8.4Hz)

【0075】(実施例14)

3-アミノ-4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロキノリンの合成

4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロ-3-ニトロキノリン0.5g (1.27mmol)をエタノール13mlに溶解し、塩化ナトリウム・2水和物1.0g (4.43mmol)を加え1時間加熱還流した。反応液を2N-アモンニア水にかけ、クロロホルムで2回抽出し、洗浄(食塩水)、乾燥(Na₂SO₄)後、減圧下ろ液を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(2:1v/v)溶出成分により目的物を集め、溶媒蒸去後ジエチルエーテルでトリチュレートして、3-アミノ-4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロキノリン0.12g (0.329mmol)を白色結晶として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0076】IR (KBr) cm^{-1} : 3270, 1680, 1540, 760

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm): 1.44 (9H, s), 1.64 (4H, m), 3.17 (2H, q, J=6.0Hz), 3.27 (2H, t, J=6.6Hz), 3.89 (1H, br), 4.15 (2H, bs), 4.59 (1H, br), 7.47 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=7.6Hz), 7.89 (1H, d, J=7.2Hz)

【0077】(実施例15)

1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの合成

3-アミノ-4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ]-2-クロロキノリン0.14g (0.384mmol)にトリエチルオルトホルメート0.32ml (1.92mmol)を加え、100℃に加熱して1晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(150:1~100:1v/v)溶出成分により、1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン0.12g (0.321mmol)を淡黄色粉末 (mp:148~150℃)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

z), 8.02 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=8.4Hz), 8.21 (1H, d, J=8.2Hz)

[0079] (実施例16)

1-(4-アミノブチル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの合成

1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン0.10g (0.267mmol)を塩化メチレン6mlに溶解し、トリフルオロ酢酸0.21ml (2.67mmol)を加え室温で1晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残液に1N-水酸化ナトリウム水溶液2ml及び食塩水を加えてクロロホルムで5回抽出し、乾燥 (Na₂SO₄) 後減圧下濃縮した。残液をジエチルエーテル (塩化メチレンを少量含む) でトリチュレートして新出物を採取し、1-(4-アミノブチル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン45mg (0.164mmol)を淡黄色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0080] IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 2950, 1670, 1520, 1360

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.51 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.66 (2H, t, J=7.2Hz), 3.03 (2H, br s), 4.53 (2H, t, J=7.4Hz), 7.56 (1H, t, J=7.4Hz), 7.60 (1H, t, J=7.5Hz), 7.97 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=6.4Hz), 8.04 (1H, d, J=6.4Hz)

[0081] (実施例17)

1-(4-アミノブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-(4-アミノブチル)-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン40mg (0.146mmol)を耐圧鋼製反応器に入れ、メタノール8ml及び冷却下液体アモニア4mlを加え、150℃に加熱して1晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残液を少量の水に溶解し、1N-水酸化ナトリウム水溶液0.5mlを加えた。新出物を採取しエタノールから再結晶して、1-(4-アミノブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン14mg (0.0548mmol)を淡黄緑色結晶 (mp: 227~230. 5℃ (分解)) として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0082] IR (KBr) cm^{-1} : 3340, 3180, 1650, 1530, 1400

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.30 (2

[0083] (実施例18)

4-ベンジルアミノ-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリンの合成

1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン70mg (0.187mmol)にベンジルアミン2mlを加え、150℃に加熱して3時間攪拌した。減圧下濃縮のベンジルアミンを留去し、1N-塩酸及び食塩水を加えて塩化メチレンで2回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) 後、減圧下濃縮を留去した。残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (15:0:1 v/v) 溶出成分により、4-ベンジルアミノ-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン79mg (0.177mmol)を白色粉末 (mp: 151~153. 5℃) として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0084] IR (KBr) cm^{-1} : 3380, 3310, 2930, 1680, 1595, 1540, 1245, 1160

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.42 (9H, s), 1.58 (2H, m), 2.02 (2H, m), 3.18 (2H, m), 4.55 (2H, t, J=7.4Hz), 4.55 (1H, br), 4.95 (2H, d, J=5.6Hz), 6.03 (1H, t, J=5.6Hz), 7.23-7.36 (4H, m), 7.47 (2H, d, J=7.6Hz), 7.51 (1H, t, J=7.8Hz), 7.75 (1H, s), 7.90 (2H, d, J=8.0Hz)

[0085] (実施例19)

1-(4-アミノブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

4-ベンジルアミノ-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン67mg (0.150mmol)を希酸5mlに溶解し、水酸化バリウム-炭素 [20%] 0.15gを加え2日間加熱還流した。反応液をろ過し、減圧下濃縮を留去した後残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-32%酢酸 (6:3:1 v/v) 溶出成分より目的物の酢酸塩を得、アルカリ処理して固体を採取し、1-(4-アミノブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン14mg (0.0548mmol)を微黄色粉末として得

21

a) クロロ酢酸0.10g (1.1mmol) 及び1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.24g (1mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド30mlに懸濁し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジミド・塩酸塩(EDCI) 0.29g (1.5mmol) を加えて室温で1晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで1回、クロロホルム-メタノール(10:1v/v) で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄) 後、減圧下溶媒を留去して、1-[3-[(クロロアセチル)アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの粗生成物を得た。この化合物は不安定なため、精製せずに次の反応に用いた。

[0087]b) a) で得られた1-[3-[(クロロアセチル)アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの粗生成物をエタノール5mlに溶解し、4-(ジフェニルメトキシ)ピペリジン・塩酸塩0.14g (0.472mmol) 及び脱酸水素ナトリウム48mg (0.566mmol) を加え、7時間加熱還流した。不溶物を濾過して除き、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(30:1~20:1v/v) 溶出画分により、1-[3-[[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ピペリジンアセチル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン20mg (0.0364mmol) を淡黄色非晶質として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0088] IR (KBr) cm^{-1} : 3320, 1650, 1525, 1070, 700

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.70 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.27 (2H, t, J=10.4Hz), 2.74 (2H, m), 2.98 (2H, s), 3.39 (2H, q, J=6.5Hz), 3.45 (1H, m), 4.54 (2H, t, J=7.0Hz), 5.49 (1H, s), 5.60 (2H, b s), 7.21-7.36 (10H, m), 7.38 (1H, t, J=7.2Hz), 7.51 (1H, t, J=7.7Hz), 7.82 (1H, d, J=8.2Hz), 7.89 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=8.0Hz)

[0089] (実施例21)

1-[3-(アクリルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成
1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-

22

キノリン(10:1v/v)で4回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄) 後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(8:1v/v) 溶出画分により目的物を集め、溶媒留去後少量のクロロホルムでトリチュレートして浮取し、1-[3-(アクリルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.14g (0.474mmol) を微黄色粉末(mp: 173~175°C)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0090] IR (KBr) cm^{-1} : 3330, 3200, 1630, 1525

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.25 (2H, m), 3.47 (2H, q, J=6.5Hz), 4.61 (2H, t, J=7.0Hz), 5.47 (2H, b s), 5.7 (1H, b r), 5.71 (1H, d, J=10.4Hz), 6.09 (1H, d, J=16.8, 10.4Hz), 6.32 (1H, d, J=16.8Hz), 7.33 (1H, t, J=7.6Hz), 7.53 (1H, t, J=7.8Hz), 7.83 (1H, d, J=8.4Hz), 7.92 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.2Hz)

[0091] (実施例22)

1-[3-[[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ピペリジンプロパノイル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-[3-(アクリルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.12g (0.406mmol) をエタノール10mlに溶解し、4-(ジフェニルメトキシ)ピペリジン・塩酸塩0.13g (0.427mmol) 及び脱酸水素ナトリウム38mg (0.447mmol) を加え、1晩加熱還流した。不溶物を濾過して除き、濾液を濃縮し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール(40:1v/v) 溶出画分により目的物を集め、溶媒留去後エーテルでトリチュレートして浮取し、1-[3-[[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ピペリジンプロパノイル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン75mg (0.133mmol) を微黄色粉末(mp: 178~182°C)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0092] IR (KBr) cm^{-1} : 3330, 3200, 1640, 1530, 1080, 700

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.61 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.13 (2H, m), 2.

【0093】(実施例23)

1-[4-(アクリルアミノ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-(4-アミノブチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.26g (1mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド30mlに懸濁し、アクリル酸75μl (1.1mmol)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジミド・塩酸塩0.29g (1.5mmol)を加え室温で1晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで1回さらにクロロホルム-メタノール(10:1v/v)で4回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)後、減圧下溶媒を留去した。残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(10:1~8:1v/v)溶出成分により、1-[4-(アクリルアミノ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン90mg (0.291mmol)を淡黄色粉末(mp:176~178℃)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0094】IR (KBr) cm^{-1} : 3320, 3200, 1640, 1530

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.65 (2H, m), 2.04 (2H, m), 3.40 (2H, q, J=6.7Hz), 4.58 (2H, t, J=7.2Hz), 5.50 (2H, br), 5.52 (1H, br), 5.65 (1H, d, J=10.2Hz), 6.03 (1H, dd, J=16.8, 10.4Hz), 6.27 (1H, d, J=17.0Hz), 7.33 (1H, t, J=7.6Hz), 7.53 (1H, t, J=7.7Hz), 7.83 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=8.6Hz), 7.93 (1H, d, J=8.4Hz)

【0095】(実施例24)

1-[4-[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ビベリジンプロパノイル]アミノ]ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-[4-(アクリルアミノ)ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン85mg (0.275mmol)をエタノール7mlに溶解し、4-(ジフェニルメトキシ)ビベリジン・塩酸塩88mg (0.288mmol)及び炭酸水素ナトリウム25mg (0.302mmol)を加え、1晩加熱還流した。不溶物を濾過して除き、濾液を濃縮し、残液をアルミナカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール(50:1v/v)溶出成分により目的物を集め、溶媒留去後エーテルでトリチュレートして回収し、1-[4-[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ビベリジンプロパノイル]アミノ]ブチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン50mg (0.169mmol)をエタノール5mlに溶解し、4-[4-(クロロフェニル)フェニルメトキシ]ビベリジン・塩酸塩60mg (0.178mmol)及び炭酸水素ナトリウム16mg (0.186mmol)を加えて1日加熱還流した。不溶物を濾過した後、溶媒を留去し、残液をアルミナカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール(40:1v/v)溶出成分により目的物を集め、溶媒留去後エーテルでトリチュレートして回収し、1-[3-[4-(4-(クロロフェニル)フェニルメトキシ)-1-ビベリジンプロパノイル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン40mg (0.0669mmol)を白色粉末(mp:170~172.5℃)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0096】IR (KBr) cm^{-1} : 3370, 3100, 2950, 1640, 1530, 1090, 750, 705

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.48-1.63 (4H, m), 1.77 (2H, m), 2.01 (4H, m), 2.30 (2H, t, J=6.0Hz), 2.44 (2H, t, J=6.0Hz), 2.63 (2H, m), 3.28 (2H, q, J=6.5Hz), 3.37 (1H, m), 4.56 (2H, t, J=7.2Hz), 5.42 (2H, br), 5.47 (1H, s), 7.21-7.35 (1H, m), 7.51 (1H, t, J=7.7Hz), 7.81 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=8.0Hz), 7.92 (1H, d, J=8.0Hz), 8.58 (1H, br)

【0097】(実施例25)

1-[3-[4-[4-(クロロフェニル)フェニルメトキシ]-1-ビベリジンプロパノイル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-[3-(アクリルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン50mg (0.169mmol)をエタノール5mlに溶解し、4-[4-(クロロフェニル)フェニルメトキシ]ビベリジン・塩酸塩60mg (0.178mmol)及び炭酸水素ナトリウム16mg (0.186mmol)を加えて1日加熱還流した。不溶物を濾過した後、溶媒を留去し、残液をアルミナカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール(40:1v/v)溶出成分により目的物を集め、溶媒留去後エーテルでトリチュレートして回収し、1-[3-[4-(4-(クロロフェニル)フェニルメトキシ)-1-ビベリジンプロパノイル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン40mg (0.0669mmol)を白色粉末(mp:170~172.5℃)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

【0098】IR (KBr) cm^{-1} : 3320, 3200, 2940, 1640, 1530, 1080

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.59 (2H, m), 1.81 (2H, m), 2.13 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.37 (2H, t, J=6.0Hz), 2.54 (2H, t, J=5.8Hz), 2.72 (2H, m), 3.37 (2H, q, J=6.4Hz), 3.40 (1H, m), 4.59 (2H, t, J=7.0Hz), 5.43 (1H, s), 5.45 (2H, bs), 7.23-7.34 (10H, m), 7.51 (1H, t, J=7.6Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.93 (1H, d, J=8.0Hz)

ミンの合成

1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.24g (1mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド30mlに懸濁し、4-クロロベン酸0.11ml (1.1mmol)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩0.29g (1.5mmol)を加え室温で1晩攪拌した。反応液に食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)後、減圧下溶媒を留去した。残液をエーテルさらに水でトリチュレトとして萃取し、1-[3-(4-クロロルブタニルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン30mg (0.0867mmol)を淡褐色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0100] IR (KBr) cm^{-1} : 3330, 3200, 1650, 1530

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.91-2.04 (4H, m), 2.26 (2H, t, J=7.4Hz), 3.12 (2H, q, J=6.2Hz), 3.64 (2H, t, J=6.6Hz), 4.59 (2H, t, J=6.8Hz), 6.58 (2H, br), 7.26 (1H, t, J=7.4Hz), 7.45 (1H, t, J=7.8Hz), 7.62 (1H, d, J=8.0Hz), 8.03 (1H, d, J=7.6Hz), 8.05 (1H, br), 8.20 (1H, s)

[0101] (実施例27)

1-[3-[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ヒベリジンブタニル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-[3-(4-クロロルブタニルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン25mg (0.0722mmol)、4-(ジフェニルメトキシ)ヒベリジン・塩酸塩44mg (0.144mmol)及び炭酸カリウム40mg (0.289mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド3ml中で、100℃に加熱して8時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで2回抽出し、乾燥(Na₂SO₄)後、減圧下溶媒を留去した。残液をアルミナカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(15:1~7:1)で抽出し、より目的物を集め、溶媒留去後エーテルでトリチュレトとして、1-[3-[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ヒベリジンブタニル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン15mg (0.0260mmol)を白色粉末(mp: 1

19 (2H, m), 2.29 (2H, t, J=7.0Hz), 2.34 (2H, t, J=6.4Hz), 2.69 (2H, m), 3.35 (2H, q, J=6.5Hz), 3.40 (1H, m), 4.58 (2H, t, J=7.0Hz), 5.45 (2H, bs), 5.47 (1H, s), 7.19-7.34 (11H, m), 7.51 (1H, t, J=7.7Hz), 7.82 (1H, t, J=8.4Hz), 7.92 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.2Hz)

[0103] (実施例28)

1-[3-(5-クロロルベンタニルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.32g (1.33mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド40mlに懸濁し、5-クロロ吉草酸0.15ml (1.46mmol)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩0.38g (1.99mmol)を加え室温で1晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回さらにクロロホルム-メタノール(10:1v/v)で2回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)後、溶媒を減圧下留去した。残液をエーテルでトリチュレトとして萃取し、1-[3-(5-クロロルベンタニルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.16g (0.445mmol)を淡褐色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0104] IR (KBr) cm^{-1} : 3470, 3290, 1650, 1525, 1395

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.62 (2H, m), 1.70 (2H, m), 2.00 (2H, t, J=7.0Hz), 2.12 (2H, t, J=7.4Hz), 3.12 (2H, q, J=6.3Hz), 3.62 (2H, t, J=6.2Hz), 4.59 (2H, t, J=6.9Hz), 6.61 (2H, bs), 7.26 (1H, t, J=7.6Hz), 7.45 (1H, t, J=7.8Hz), 7.63 (1H, d, J=8.4Hz), 7.98 (1H, br), 8.04 (1H, d, J=8.2Hz), 8.21 (1H, s)

[0105] (実施例29)

1-[3-[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ヒベリジンブタニル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-[3-(5-クロロルベンタニルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-ア

27

クロロホルム-メタノール(100:1~70:1v/v) 薄出成分により目的物を集め、薄層除去後エーテルでトリチュレートして浮取し、1-[3-[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ヒペリジンペンタノイル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン20mg(0.0338mmol)を白色粉末(mp:152~154℃)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0106] IR (KBr) cm^{-1} : 3330, 3200, 2940, 1640, 1530, 1070, 700
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm): 1.50 (2H, m), 1.64 (2H, m), 1.69 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.20 (2H, t, J=7.4Hz), 2.30 (2H, t, J=7.2Hz), 2.70 (2H, m), 3.36 (2H, q, J=6.5Hz), 3.41 (1H, m), 4.57 (2H, t, J=7.0Hz), 5.45 (2H, bs), 5.49 (1H, s), 5.94 (1H, t, J=5.8Hz), 7.21-7.37 (11H, m), 7.52 (1H, t, J=7.7Hz), 7.83 (1H, d, J=8.4Hz), 7.90 (1H, s), 7.92 (1H, d, J=8.4Hz)
 [0107] (実施例30)

1-[3-(6-プロモヘキサノイルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-(3-アミノプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン0.24g(1mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド30mlに溶解し、6-プロモカプロン酸0.21g(1.1mmol)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジミド・塩酸塩0.29g(1.5mmol)を加え、室温で1晩振拌した。反応液に食塩水を加え酢酸エチルで2回抽出し、乾燥(Na₂SO₄)後、減圧下溶媒を留去した。残渣をエーテルさらに水でトリチュレートして浮取し、1-[3-(6-プロモヘキサノイルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン50mg(0.120mmol)を灰白色粉末として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0108] IR (KBr) cm^{-1} : 3330, 3200, 1540, 1540, 1395
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.36 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.70 (2H, m), 2.00 (2H, m), 2.10 (2H, t, J=7.0Hz), 3.11 (2H, m), 3.60 (2H, t, J=6.5

28

8Hz), 4.59 (2H, t, J=7.0Hz), 6.56 (2H, bs), 7.25 (1H, t, J=7.4Hz), 7.44 (1H, t, J=7.4Hz), 7.62 (1H, d, J=7.8Hz), 7.95 (1H, br), 8.03 (1H, d, J=7.4Hz), 8.20 (1H, s)

[0109] (実施例31)

1-[3-[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ヒペリジンヘキサノイル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンの合成

1-[3-(6-プロモヘキサノイルアミノ)プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン45mg(0.108mmol)、4-(ジフェニルメトキシ)ヒペリジン・塩酸塩65mg(0.215mmol)及び炭酸カリウム59mg(0.430mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド3ml中、100℃に加熱して8時間振拌した。反応液に水を加えクロロホルムで2回抽出し、乾燥(Na₂SO₄)後、減圧下溶媒を留去した。残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(150:1~70:1v/v) 薄出成分により目的物を集め、薄層除去後エーテルでトリチュレートして浮取し、1-[3-[4-(ジフェニルメトキシ)-1-ヒペリジンヘキサノイル]アミノ]プロピル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン28mg(0.0462mmol)を微黄色粉末(mp:151~155℃)として得た。このものの分光学的データは以下の通りである。

[0110] IR (KBr) cm^{-1} : 3330, 2940, 1630, 1540, 1070, 700

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm): 1.31 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.17 (2H, t, J=7.6Hz), 2.20 (2H, m), 2.27 (2H, t, J=7.6Hz), 2.71 (2H, m), 3.37 (2H, q, J=6.5Hz), 3.42 (1H, m), 4.57 (2H, t, J=6.8Hz), 5.45 (2H, bs), 5.50 (1H, s), 5.62 (1H, t, J=6.0Hz), 7.21-7.37 (11H, m), 7.53 (1H, t, J=7.7Hz), 7.83 (1H, d, J=8.4Hz), 7.90 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.2Hz)

[0111] (実施例32)

製剤: 本発明の化合物を含有する散膏を以下の方法により調製した。

29

溶解した。これにミリスチン酸イソプロピル(IPM) 0.4 gを加えた後、別に加熱溶解(80℃)しておいた白色ワセリン7.4 gを加え、攪拌しながら室温冷却した。

【0113】(比較例1)

2%イミキモド軟膏の作成

80℃に加熱したイソステアリン酸5 gに米国特許49 88815に記載の方法で合成したイミキモド0.5 gを加え攪拌溶解した。これに、加熱溶解(80℃)しておいた白色ワセリン19.5 gを加え、攪拌しながら室温冷却した。

【0114】(比較例2)

古草酸ベタメタゾンの外用剤

0.12%リンドロン軟膏(シオノギ製薬)をそのまま使用した。

【0115】(実施例33)

抗ヒスタミン作用

(1) 試験方法

体重300~600 gの雄性、Hartley系モルモット(購入先:ハムリー)を使用した。試験方法はT. Ishiiri (Kauno-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 332, 219-223, 1966) により報告された方法を一部変更したものを用いた。モルモットを放血致死させた後、甲状軟骨から気管支分岐部までの気管を摘出し炭酸液で満たされたシャーレに移す。気管周囲の組織をていねいに取り除いた後、輪状軟骨にそって幅2~3 mmの横切片を切り出し、その中の2片から気管環標本を作成した。標本は37℃に加熱した炭酸液(Krebs bicarbonate液: NaCl 118.1 mM, CaCl₂ 2.5 mM, K H₂PO₄ 1.2 mM, KCl 4.6 mM, MgSO₄ 1.0 mM, NaHCO₃ 25 mM, glucose 11.1 mM, pH: 7.65)を満たした10 mlマグナス容器中に懸垂し、95%O₂, 5%CO₂の混合ガスを通気した。標本の初期長さを1 gとし、その等尺性張力変化を張力トランスデューサー(NEC San-ei, Type 45196A)及び差圧力アンプ(NEC San-ei, Type 1236)を介してインク書録式コーダー(RIKADENKI R-50)上に記録した。

【0116】標本は1時間 incubation してからヒスタミン(10⁻⁶M)を投与して収縮反応を得た。これを数回繰り返して、標本の反応が安定になったのち実験に供した。被験化合物を20分間前処置し、被験化合物投与前後のヒスタミンの収縮高から抑制率を求めた。

【0117】ヒスタミン二塩酸塩は生理食塩水に、イミキモド(1-イソプロピル-1H-イミダゾ[4,5-
 40

30

被験化合物の濃度(IC₅₀値)を以下の表1に示す。実施例22、24、27、29及び31の化合物はジフェンヒドラミンと同様にヒスタミン収縮を強く抑制した。

【0119】

【表1】

表1

被験化合物	抗ヒスタミン作用(IC ₅₀)
イミキモド	>10 ⁻⁶ M
塩酸ジフェンヒドラミン	1.5×10 ⁻⁶ M
実施例22	3.4×10 ⁻⁶ M
実施例24	4.0×10 ⁻⁶ M
実施例27	1.9×10 ⁻⁶ M
実施例29	3.4×10 ⁻⁶ M
実施例31	2.2×10 ⁻⁶ M

【0120】(実施例34)

皮膚好経受液過敏作用

(1) 試験方法

動物は4週齢のBalb/cマウス(雄)を日本クレア(株)より購入し1週間の馴化期間の後に実験に供した。

【0121】①ダニ抗原液の調製

0.9%塩化ナトリウム水溶液20 mlにヤケヒョウヒダニ(Dermatophagoides pteromyrmex: International Biologicals, Inc., Lot. No. 14679) 1 gを添加し、30 mlのホモジナイズポットに移し、氷冷下、4000~4500 rpmでホモジナイズした(断続的ダニでホモジナイズ溶液を観察し、ダニの原形をどの程度までホモジナイズした)。ホモジナイズした溶液を50 mlの濾液管に移し、室温で3500 rpmで5分間遠心を行い、上澄を別の濾液管に移した(溶液A)。この操作を2回繰り返すことによって、溶液B、溶液Cを得た。精製水(RO水)で十分洗浄した透析膜(三光純薬(株): Sealless Cellulose Tubing)に、溶液A、B、Cをそれぞれ封入し、4℃で0.9%塩化ナトリウム水溶液に対して一晚、透析を行った。透析終了後、溶液A、B、Cのタンパク質量をタンパク定量キット(Protein assay Reagent BSA Kit: Pierce, Inc.)で測定し、各々の溶液を500 μg/mlのタンパク濃度になるように、0.9%塩化ナトリウム水溶液で調整した。これらの3溶液を混合して15 mlのポリプロピレンチューブに10 mlずつ分注し、ダニ抗原溶液とした。この溶液は使用時まで-80℃で凍結保存した。

【0122】の操作及び記載

ナトリウム水溶液で200 μg/mlのタンパク濃度に調整したダニ抗原溶液を背部皮内にマイジェクター（テルモ社製）を用いて50 μl投与することによって行った。

【0124】③皮膚回収及び病理標本の観察

投与48時間後に頸椎脱臼によりマウスを屠殺し背部の皮膚を剥ぎ取り、マーキングした部分を中心に1 cm四方に皮膚を切取した。回収した皮膚は10%中性ホルマリン緩衝液（コーニングの15 ml遠沈管使用）に入れ1日以上室温に放置して固定した。固定した皮膚は、常法にしたがってパラフィン切片作成後、ルナ染色を施した（切り出しは体軸に対し垂直方向に皮膚サンプルの中央と頭側2 mm上方の2カ所で行った）。標本の観察は光学顕微鏡（400倍）で、1切片1 cm当たりの好腫球数を計測した。薬剤（被験化合物）による抑制率は以下の式から算出した。

【0125】抑制率(%) = $\left(\frac{\text{薬剤投与群の好腫球数} - \text{被験化合物投与群の好腫球数}}{\text{薬剤投与群の好腫球数}} \right) \times 100$

【0126】④各被験薬物の調製

実施例32の方法により作製した。

【0127】⑤薬剤投与方法

経皮投与（密封包療法：Occlusive dressing technique*

※2

投与薬物	例数	好腫球数(個/cm)	抑制率(%)
非投与薬物			
非投与	8	8.33 ± 0.33	-
薬物			
ダニ抗原			
薬剤投与	5	519.8 ± 129.96	-
2%イミキモド軟膏	5	164.8 ± 33.22	79.97
実施例22の化合物（2%軟膏）	5	237.8 ± 53.76	54.29
0.12%吉草酸ベタメタゾン軟膏	5	281.8 ± 60.84	46.87

【0131】

※ ※【表3】

表3

投与薬物	例数	好腫球数(個/cm)	抑制率(%)
非投与薬物			
非投与 (std)	2	12.80 ± 1.60	-
薬物			
ダニ抗原			
薬剤投与 (cont)	7	371.42 ± 71.02	-
実施例22の化合物（2%軟膏）	5	217.40 ± 88.57	41.46
実施例24の化合物（2%軟膏）	5	61.80 ± 11.94	83.88
実施例27の化合物（2%軟膏）	5	235.60 ± 97.18	36.56
実施例29の化合物（2%軟膏）	5	369.60 ± 87.77	0.73

* (ODT)

マウスをエーテル麻酔して背部中央を電気バリカンで皮膚を傷つけないように除毛した。背部中央の頸起部所にあたる部分にあらかじめ油性マジックで印を付けた。薬剤（被験化合物）の塗布は、背部の印をつけた部分を中心に前後投与では3 cm四方に、頸起後は頸起部分を中心に2 cm四方に塗布した。さらに、塗布部を覆うようにラップをのせ伸縮性テープ（Johnson & Johnson MEDICAL INC: エラスコチン）で固定した。対照群は薬剤のみを塗布した。投与量は一匹当たり50 mgとし、投与スケジュールは以下のように頸起前日より3日間連続投与した。

【0128】頸起前日→頸起日（頸起直後）→頸起翌日（計3回）

【0129】(2) 結果

2%イミキモド軟膏、実施例化合物の2%軟膏、0.12%吉草酸ベタメタゾン軟膏の各被験薬物のダニ頸起マウス皮膚好腫球浸潤反応に対する抑制効果を表2、3に示す。実施例の化合物の多くは好腫球浸潤を吉草酸ベタメタゾン軟膏と同率以上に抑制した。

20 【0130】

【表2】

【0133】①感作及び惹起

感作及び惹起は澤田らの方法に準じて行った（アレギ
ー、43(8)、p1099,1994）。すなわち、卵白アルブ
ミン(OVA) 1μgと水酸化アルミニウムゲル(alun) 4
mgを含む生理食塩液 250μlを腹腔内投与して感作し
た。さらに、2週間後に同様の方法で追加感作を行っ
た。惹起は2回目の感作10日後にエーテル麻酔下に5
μgOVA(20μl)を耳に皮下注射した。惹起におい
ては、注射の影響を除くためOVAの代わりに生理食塩
液のみを投与する群を設けた。

【0134】②相性耳浮腫反応の測定

OVAで惹起すると1時間と24時間後にピークとなる
耳浮腫反応が生じるので、このときの耳の厚みをダイア
ルシックスネスゲージを用いて測定し、これらの厚みに対
する薬物と被験化合物の効果を検討した。

【0135】③薬物投与方法

薬物及び被験化合物は1%カルボキシメチルセルロース
(CMC)に懸濁し、惹起24時間前と2時間前に経口
あるいは腹腔内に投与した。溶液コントロール群には1
%CMCのみを投与した。そして以下の式より薬物（被
験化合物）により抑制率を算出した。

【0136】抑制率(%) = { (OVA惹起薬物投与群
の耳の厚み - 生食惹起溶液投与群の耳の厚み) / OVA

惹起溶液投与群の耳の厚み - 生食惹起溶液投与群の耳の
厚み) × 100

【0137】(2) 結果

表4に示す通り、実施例22の化合物は32mg/kgの経
口あるいは腹腔内投与で即時型及び遅延型の耳浮腫反応
を同用量のイミキモドよりも強く抑制した。

【0138】

【表4】

表4

投与薬物	投与量	回數	抑制率(%)	
			即時型	遅延型
イミキモド	32mg/kg	4	0	16.4
実施例22	32mg/kg	4	91.8	100.0
	32mg/kg	5	28.8	41.4
デキサメタゾン	1mg/kg	4	23.8	64.4

【0139】

【発明の効果】上述した通り、本発明により新規なアミ
ド誘導体が得られる。本発明のアミド誘導体は、抗ヒス
タミン効果及び好酸球浸潤抑制効果により、即時型及び
遅延型のアレルギー反応を強く抑え、特にアトピー性皮
膚炎の治療に有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 飯塚 貴夫

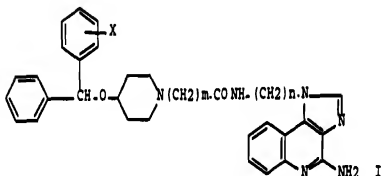
神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

L5 ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2000 ACS
 AN 1997:542873 CAPLUS
 DN 127:248129
 TI Preparation of imidazo[4,5-c]quinoline-containing amides and their intermediates and pharmaceuticals for atopic dermatitis
 IN Nanba, Ryoichi; Ishii, Takeo; Nishida, Hitoshi; Iizuka, Takao
 PA Terumo Corp., Japan
 SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 18 pp.
 CODEN: JKXXAF
 DT Patent
 LA Japanese
 FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP 09208584	A2	19970812	JP 1996-13113	19960129 <--
OS	MARPAT 127:248129				

GI



AB Title compds. I (X = H, halo; m = 1-9; n = 2-12), which show eosinophil infiltration inhibition and antihistaminic activity, are prepd. Eight types of intermediates for I are also claimed. An EtOH soln. contg. 0.12 g 1-[3-(acrylamino)propyl]-1H-imidazo[4,5-c]quinoline-4-amine (prepn. given), 0.13 g 4-(diphenylmethoxy)piperidine.HCl, and NaHCO₃ was refluxed overnight to give 75 mg I (X = H, m = 2, n = 3), which in vitro inhibited histamine-induced contraction of tracheal muscle of guinea pig with IC₅₀ of 3.4 .times. 10⁻⁷ M, vs. 1.5 .times. 10⁻⁷ M, for diphenhydramine.HCl. An ointment contg. I was formulated.